

Dislipidemik hastalarda 4 haftalık kısa dönem günde tek doz 200 mg mikronize fenofibrat tedavisinin etkinlik ve güvenilirliği

Ercan Varol*, Zeynep Baykal**, Banu K. Köroğlu**,
Mehmet Özaydın***, Ahmet Altınbaş***

*Isparta Devlet Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Isparta

**Isparta Devlet Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, Isparta

*** Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD, Isparta

Özet

Bu çalışma günde tek doz mikronize fenofibratın etkinlik ve güvenilirliğini araştırmak amacıyla yapıldı. Açık kontrol grubu olmayan bir çalışmadır. Çalışmaya tip IIa dislipidemi grubundan 14 (yaş aralığı: 26-62; yaş ortalaması: 44,9 10,5) tip IIb grubundan 26 (yaş aralığı: 26-51; yaş ortalaması: 40,5 7,4) ve tip IV grubundan 6 (yaş aralığı: 24-57; yaş ortalaması: 42 10,8) hasta alındı. Dört haftalık ilaçsız diyet tedavisi sonrası, dört hafta boyunca günde tek doz 200 mg mikronize fenofibrat verildi. Etkinlik ve güvenilirlik parametreleri değerlendirildi. Dört haftalık kısa dönem tedavi sonunda tip IIa grubunda total kolesterol'de (TK) %17, düşük dansiteli lipoprotein kolesterol'de (LDL-K) %22, trigliserid'de (TG) %28 azalma ve yüksek dansiteli lipoprotein kolesterolde (HDL-K) ise %18 lik artış tespit edildi. Tip IIb grubunda ise TK'de %14, LDL-K'de %8, TG'de %42 azalma ve HDL-K'de %22 lik artışa tesbit edildi. Her iki gruptaki lipid değerlerindeki değişim istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p = 0,001$ ve $p < 0,001$). Tip IV grubunda sayı az olduğundan istatistik yapılmadı. Güvenilirlik parametrelerinde (kreatinine kinaz, karaciğer fonksiyon testleri, kan sayımı) anlamlı değişiklik saptanmadı. Önemli yan etki gözlenmedi. Mikronize fenofibratın tip IIa ve tip IIb dislipidemilerinde etkin ve güvenilir bir tedavi seçeneği olduğu kanısına varıldı.

Anahtar kelimeler: Mikronize fenofibrat, hipertrigliseridemi

Abstract

Efficacy and Tolerability of Micronised Fenofibrat, in Dyslipidemic Patients.

This study was conducted to evaluate the efficacy and safety of micronised fenofibrat 200 mg single-dose in dyslipidemic patients. It was an open study without a control group. Fourteen patients (range: 26 to 62 years; mean age: 44,9 10,5 years) in type IIa dyslipidemic group, 26 patients (range: 26 to 51 years; mean age: 40,5 7,4 years) in type IIb group and 6 patients (range: 24 to 57 years; mean age: 42 10,8 years) in type IV group included in the study. 200 mg once-daily dose of micronised fenofibrat was given to patients after a four weeks standard diet without drug. Efficacy and safety parameters were assessed.

After a four weeks short term treatment period, group type IIa showed a decrease of 17% in total cholesterol (TC), 22% in low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), 28% in triglyceride (TG) and an increase of 18% in high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) level. Type IIb dyslipidemic group showed a decrease of 14% in TC, 8% in LDL-C, 42% in TG and increase of 22% in HDL-C. All lipid variations were found statistically significant ($p = 0,001$ and $p < 0,001$). Statistical analysis was not performed due to insufficient number in type IV group. No significant difference were detected in safety parameters (creatinine kinase, liver function tests, blood counts). No major side effect was observed. It was concluded that micronised fenofibrat is an effective and safe alternative for treatment of type IIa and IIb dyslipidemia.

Keywords: Micronised fenofibrat, hypertriglyceridemia

Giriş

Fibratlar lipid düşürücü ajanlar içinde en heterojen grubu oluşturmaktadırlar (1). Trigliserid (TG) düzeyinde önemli azalma, yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-K) düzeyinde önemli artışa neden olurlar. Ayrıca total kolesterol (TK) ve düşük

dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-K) düzeyinde de orta derecede azalmaya yol açarlar. Fibratların daha aterojen olan küçük yoğunluktaki LDL-K partiküllerini daha az aterojen olan büyük yoğunluktaki LDL-K partiküllerine dönüştürdüğü de bilinmektedir (2, 3). Son yıllarda yapılan çalışmalar fibratların bir nükleer hormon reseptörü olan peroksizom proliferasyonu edici aktif reseptörü (PPAR) indükleyerek lipoprotein metabolizmasını regüle eden hedef genleri etkilediğini göstermiştir. En sık kullanılan fibratlar, gemfi-

Yazışma Adresi:

Dr. Ercan VAROL,
Anadolu Mah. ESO (memur) evleri C Blok No:5 32200 ISPARTA
Tel: 0 532 346 82 58
E-mail: mehmetozaydi@hotmail.com

brozil, bezafibrat ve fenofibrat'dır. Fenofibratın mikronize formu standart preparata kıyasla daha gelişmiş bir emilim özelliğine sahiptir ve bu nedenle biyoyararlanımı yaklaşık %30 daha yüksektir (4). Mikronize fenofibrat tip IIa, IIb ve tip IV dislipidemilerde endikedir. Ülkemizde mikronize fenofibratın etkinliği ve güvenilirliği ile ilgili tek çalışma bulunmaktadır. Bölgemiz hiperlipidemi hastalarında mikronize fenofibratın (günde tek doz 200 mg) etkinliği ve güvenilirliğini araştırmak amacıyla bu çalışma planlanmıştır.

Materyal ve Metod

Bu çalışma Isparta Devlet Hastanesi İç hastalıkları ve Kardiyoloji polikliniklerine başvuran hastalarda açık kontrol grubu olmayan bir çalışma olarak planlanmıştır. Tip IIa, tip IIb ve tip IV dislipidemik hastalarda 4 haftalık süre içerisinde mikronize fenofibratın etkinliği ve güvenilirliği araştırıldı. Bütün hastaların ve yerel etik kurulun onayı alındı. Aşağıda belirtilen kan total kolesterol ve trigliserid düzeylerine uyan hastalar çalışmaya alındı:

1. Tip IIa (TK > 200mg/dl ve TG < 200 mg/dl) 2. Tip IIb (TK > 200 mg/dl ve TG > 200 mg/dl) 3. Tip IV (TK < 200 mg/dl ve TG > 250 mg/dl).

Daha önce hiçbir lipid düşürücü ilaç almayan hastalara ilk 4 hafta boyunca standart kolesterol düşürücü diyet (NCEP diyeti) verildi (5). Dört hafta sonraki ölçümlerde yukarıdaki kriterlere uyan hastalar çalışmaya alındı ve bu değerler başlangıç değeri olarak kabul edildi. Bu hastalara lipid düşürücü diyete devam etmesi de söylenerek 200 mg mikronize fenofibrat başlandı. Dört 4 hafta boyunca sabahları bu ilacı almaları söylendi. Dört hafta sonra tekrar kan örnekleri alındı.

Veriler SPSS istatistik programına yüklendi ve istatistiksel değerlendirmeler eşleştirilmiş örnekler için Student t testi veya Wilcoxon eşleştirilmiş işaret testi uygulanarak yapıldı. Ayrıca vakalar çalışma ilacının güvenilirliği yönünde değerlendirmeye alındı ve tedavi sırasında görülen yan etkiler kaydedildi.

TK, TG ve HDL-K, Abbott Aeroset kitleri ile Abbott Aeroset otoanalizöründe ölçüldü. TG düzeyleri 400 mg/dl den küçük olması halinde, LDL-K, Friedewald formülü [$LDL-K = TK - (HDL + TG/5)$] uygulanarak hesaplandı. Hastanemizde TG' in 400 mg/dl nin üzerinde olduğu durumlarda LDL-K'ün direk ölçümünü sağlayan kit olmadığından tip IIb li hastalarda TG düzeyleri 400 mg/dl nin üzerinde olan hastalar çalışmadan dışlandı.

Bulgular

Çalışmaya 14 tip IIa (yaş ortalaması : 44,9 10,5, % 57 'si erkek), 26 tip IIb (yaş ortalaması: 40,5 7,4, % 58`i

erkek) ve 6 tip IV (yaş ortalaması: 42 10,8, % 67 `si erkek) olmak üzere toplam 46 hasta alındı. Dört haftalık diyet sonucunda lipid değerleri çalışma kriterlerine uyan 46 hastaya 200 mg mikronize fenofibrat verildi ve her bir grup için başlangıç ve tedavi sonu değerleri kaydedildi. Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1 : Hasta özellikleri

	Dislipidemi tipi		
	IIa	IIb	IV
Hasta sayısı	14	26	6
Yaş	44,9±10,5	40,5±7,4	42±10,8
Erkek (%)	57	58	67
Sigara İçimi (%)	29	35	33
Koroner Kalp Hastalığı Öyküsü (%)	36	31	17
Diabet Öyküsü (%)	14	27	17

Tip IIa ve tip IIb dislipidemisi olan hastalardaki başlangıç ve tedavi sonu değerleri ve değişim oranları Tablo 2 ve Tablo 3' de verilmiştir. 4 haftalık diyet

Tablo 2 : Tip IIa Dislipidemik hastalarda, başlangıç ve mikronize fenofibrat sonrası lipid değerleri ve değişim oranları.

	Tip IIa dislipidemi (n = 14)			
	Başlangıç Değeri	Tedavi Son. Değeri	Değişim (%)	P
TK	249,6±25,1	206,2±22,5	17	0,001
LDL-K	161,9±28,8	126,2±24,1	22	0,001
TG	169,7±14,6	122,1±12,4	28	0,001
HDL	39,2±3,2	46,2±6,6	18	0,001
TK/HDL-K	5,4±1,2	3,7±1,2	31	0,001

TK: total kolesterol, LDL-K: düşük dansiteli lipoprotein kolesterol, TG: trigliserid, HDL-K: yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol.

tedavisi sonrası çalışmaya alınan hastaların ortalama başlangıç TK değeri tip IIa ve tip IIb için sırasıyla 249,6 25,1 mg/dl ve 247 18,3 mg/dl bulundu. TG düzeyleri her iki tip için sırayla 169,7 14,6 mg/dl ve 318 55,8 mg/dl bulundu. LDL-K düzeyleri sırayla 161,9 28,8 mg/dl ve 134,8 16,8 mg/dl, HDL-K düzeyleri ise 39,2 3,2 mg/dl ve 35,4 4,3 mg/dl saptandı. Tip IIa dislipidemik hastalarda 4 haftalık kısa dönem günde tek doz 200 mg mikronize fenofibrat ile TK de %17, LDL-K de %22, TG de %28, TK / HDL-K

Tablo 3 : Tip IIb dislipidemik hastalarda başlangıç ve mikronize fenofibrat sonrası lipid değerleri ve değişim oranları .

	Tip IIa dislipidemi (n = 14)			
	Başlangıç Değeri	Tedavi Son. Değeri	Değişim (%)	P
TK	247±18,3	210,6±17	14	< 0,001
LDL-K	134,8±16,8	123,1±17	8	< 0,001
TG	318±55,8	183,9±30,5	42	< 0,001
HDL	35,4±4,3	43,5±4,3	22	< 0,001
TK/HDL-K	6,6±1,2	5,1±1	23	< 0,001

TK: total kolesterol, LDL-K: düşük dansiteli lipoprotein kolesterol, TG: trigliserid, HDL-K: yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol.

oranında %31 lik azalma, HDL-K de ise %18 lik artma saptandı. Fark bütün gruplarda istatistiksel açıdan anlamlı bulundu. Tip IIb dislipidemili hastalarda ise TK de %14, LDL-K de %8, TG de %42, TK/HDL-K oranında % 23 lük azalma ve HDL-K de % 22 lik artma bulundu. Aynı şekilde bütün gruplar için fark istatistiksel açıdan anlamlı idi. Mikronize fenofibratın 4 hafta gibi kısa dönem içerisinde tip IIa ve tip IIb hastalarında lipid düzeylerini önemli düzeylerde düşürdüğü gözlemlendi. Tip IV hasta grubunda sadece 6 hasta olduğu için ve laboratuvarımız LDL-K'ü sadece hesaplayarak ölçtüğü için istatistik yapılmadı. Altı hastada TG düzeyleri % 61 oranında azaldı.

Mikronize fenofibrat alan hastalarda yan etkiler ve transaminazlar da kaydedildi. Tablo 4' de gösterildiği

Tablo 4 : Tedavi sırasında görülen yan etkiler

YAN ETKİLER	HASTA SAYISI (%)
GASTROİNTESTİNAL	5 (11)
BAŞAĞRISI	2 (4)
BAŞDÖNMESİ	1 (2)

gibi 5 hastada (% 11) gastrointestinal şikayetler (dispepsi, bulantı, kusma, ağız kuruluğu, kabızlık, ishal vb), 2 hastada başağrısı (% 4) ve 1 hastada baş dönmesi (% 2) tespit edildi. Transaminazlarda semptomuz hafif artışlar olsa da fark anlamlı bulunmadı.

Tartışma

Amacımız günde tek doz 200 mg mikronize fenofibratın kısa dönem, dört haftalık dönemde etkisini ve güvenilirliğini incelemektir. Bir aylık NCEP diyeti sonrası lipid profiline bakıldı. Hastalara 200 mg mikronize fenofibrat başlandı ve dört hafta sonunda

tekrar lipid profiline bakıldı. Çalışma sonuçlarına bakıldığında mikronize fenofibrat tip IIa ve tip IIb dislipidemisi olan hastalarda TK, LDL-K ve TG düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş, HDL-K düzeyinde de istatistiksel olarak anlamlı artış sağlamıştır. Gordon ve arkadaşları HDL-K deki 1 mg/dl artışın koroner arter hastalığı riskini erkekte %2 kadında %3 oranında azaldığını saptamıştır (6). TEKHARF çalışmasının 10 yıllık takibinde halkımızda total kolesterol / HDL-K oranının, gelecekteki koroner olayların en iyi iki belirleyicilerinden biri olduğu ortaya konmuştur (7). Türk halkında erkeklerin %74 ünde, kadınların %53 ünde düşük HDL-K değerleri saptanmıştır. Batılı popülasyonlara kıyasla erişkinlerimizde HDL-K 10 mg/dl daha düşüktür (8). Bütün bunlar HDL-K'ü yükseltmenin toplumumuzda ne kadar önemli olduğunu vurgulamaktadır. Bir çok çalışmada HDL-K düzeylerinde en fazla artışın fibrat tedavisi ile sağlandığı bilinmektedir (1, 2, 9). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde HDL-K düzeylerinde tip IIa da %18 tip IIb de %22 oranlarında artış sağlanmıştır.

Fibratlar hipertrigliseridemi tedavisinde ilk seçilecek ilaçlar olup, yapılan çalışmalarda TG düzeylerini %35-65 oranında azalttığı gösterilmiştir (10-12). Çalışmamızda da TG düzeylerinde tip IIa dislipidemide %28, tip IIb dislipidemide %42 azalma sağlamıştır. Özellikle tip IIa' daki düşüşün biraz az olması tedavinin 4 haftalık kısa dönem olması sonucuyla olabileceği düşünülmüştür. İstatistik yapılmayan 6 tip IV dislipidemi hastasında %61 oranında azalma sağlanması, ilacın trigliseridler üzerindeki etkinliğini göstermektedir.

Fibratlar çeşitli çalışmalarda %7-26 arasında LDL-K de azalma sağlamışlardır. LDL-K üzerinde en önemli etkileri ise küçük yoğun LDL-K partiküllerini daha az aterojen olan büyük yoğunluktaki LDL-K partiküllerine dönüştürmeleridir (2,4). Bizim çalışmamızda da tip IIa' da %22, tip IIb' de %8 lik azalma sağlanmıştır. Tip IIb' deki düşüşün daha az olması, başlangıç LDL-K düzeyinin daha düşük olmasından olabilir.

Fenofibratın mikronize formu standart preparata kıyasla daha gelişmiş bir emilim özelliğine sahiptir ve bu nedenle biyoyararlanımı yaklaşık %30 daha yüksektir (4). 9884 hastanın katıldığı mikronize fenofibrat tedavisinin etkinliği ve tolerabilitesini araştıran Alman çalışmasında TK düzeyi %20, LDL-K düzeyi %25 ve TG düzeyi %28 oranında düşerken, HDL-K düzeyleri %23 oranında artmıştır (13). Ülkemizde bu konuda tek çalışma Tokgözoğlu ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (14). Bu çalışmada tip IIa dislipidemili hastalarda TK düzeyinde %18, LDL-K' de %25 ve TG düzeyinde %32 azalma, HDL-K düzeyinde de %19 artış tesbit edilmiştir. Tip IIb dis-

lipidemi hastalarında TK düzeyinde %13, LDL-K de %6, TG de %50 azalma ve HDL-K düzeyinde de %24 lük artış tesbit edilmiştir. Bizim bulgularımız da bu değerlere uygunluk göstermektedir. Daha önceki çalışmalarda 12 haftalık takip yapılmıştır. Biz ise çalışmamıza günde tek doz 200 mg mikronize fenofibratın 4 haftalık kısa dönem etkisini araştırdık. Hafif gastrointestinal şikayetler ve serum transaminazlarında hafif yükselme ile ülkemizde yapılan ilk ve tek mikronize fenofibrat çalışmasına paralel olarak bölgemiz insanında tolerabilitenin iyi olduğuna göstermiş olduk

Bu sonuçlara dayanarak mikronize fenofibratın tip IIa ve tip IIb dislipidemilerin tedavisinde etkin ve güvenilir bir tedavi alternatifi olduğu kanısına varılmıştır.

Kaynaklar

1. Tikkanen M, Fibric acid derivatives. *Curr Opin Lipidol* 1992; 3: 29-33.
2. Yüksel H, Fibratlar ne zaman kullanılmalı? *Türk Kardiyol Dem Arş* 2001; 29: 715-22.
3. Vakkilainen J, Steiner G, Ansquer JC, et al. Relationships between Low - Density Lipoprotein particle size, plasma lipoproteins, and progression of coronary artery disease. *Circulation* 2003; 107: 1733-1737.
4. Adkins JC, Faulds D. Micronized fenofibrate; a review of its pharmacodynamic properties and clinical efficacy in the management of dyslipidemi. *Drugs* 1997; 54: 615-33.
5. Expert Panel on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Dedection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001 May 16; 285: 2486-97.
6. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ et al. High density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease: four prospective American studies. *Circulation* 1989; 79: 8-15.
7. Onat A: Risk factors for cardiovascular disease in Turkey. *Atherosclerosis* 2001; 156: 1-10.
8. Mahley RW, Daloğlu E, Atak Z. et al: Turkish Heart Study: Lipids, lipoproteins and apolipoproteins *J Lipid Res* 1995; 36: 839-59.
9. Malmendier C, Deicroix C. Effects of fenofibrate on high and low density lipoprotein metabolism in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1985; 55: 161-69.
10. Fruchart JC, Brewer HB, Leitersdorf E. Consensus for the use of fibrates in the treatment of dyslipoproteinemia and coronary heart disease *Am J Cardiol* 1998; 81: 912-17.
11. Goldberg AC, Schonfeld G, Feldman EB, et al. Fenofibrate for the treatment of type IV and V hyperlipoproteinemias: a double blind, placebo controlled multicenter US study. *Clin Ther* 1989; 11: 69-83.
12. Europeen Atherosclerosis Society: The recognition and management of hyperlipidemia in adults: a policy statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 1988; 9: 571-600.
13. Kirschgassler KU, Schmitz H, Bach G. Effectiveness and tolerability of 12 week treatment with micronised fenofibrate, 200 mg in drug monitoring programme involving 9884 patients with dyslipidemia. *Clin Drug Invest* 1998; 15: 197-204.
14. Tokgözoğlu L, Yüksel H. Bir Türk kohortundaki dislipidemik hastalarda 12 hafta süreli günde tek doz 200 mg mikronize fenofibrat ile tedavinin etkinlik ve güvenilirliği. *Türk Kardiyol Dem Arş* 2003; 31: 74-81.